

⑧

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 11-322606

(43)Date of publication of application : 24.11.1999

(51)Int.Cl.

A61K 31/505

A61K 9/00

A61K 47/36

A61K 47/42

(21)Application number : 10-131819

(71)Applicant : KOBAYASHI SEYAKU KOGYO KK

(22)Date of filing : 14.05.1998

(72)Inventor : SUZUKI KOZUE
KANAMARU KENICHI
MITAKE KIYOSHI
TAKAHASHI ISAMU
YAMAGA HIROSHI

(54) READILY SWALLOWABLE ANTI-MALIGNANT TUMOR PREPARATION

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a jelly-like easy-to-take pharmaceutical preparation by formulating an anti-malignant tumor preparation, in which tegafur and uracil are formulated, with a gelling agent.

SOLUTION: This preparation is obtained by including 0.05-5 wt.% gelling agent, preferably a polysaccharide or a peptide into an anti-malignant tumor preparation containing tegafur and uracil, preferably in a molar ratio of 1:4. Furthermore, storage stability of tegafur is increased by packing the jelly-like readily swallowable anti-malignant tumor preparation into a proper vessel and then subjecting the preparation to freeze-drying and the solid preparation can be restored to jelly by adding water thereto in taking the preparation.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平 1 1 - 3 2 2 6 0 6

(43) 公開日 平成 1 1 年 (1 9 9 9) 1 1 月 2 4 日

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A61K 31/505			A61K 31/505	
9/00			9/00	W
47/36			47/36	F
47/42			47/42	F

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 8 頁)

(21) 出願番号	特願平 1 0 - 1 3 1 8 1 9	(71) 出願人	5 9 2 0 5 1 3 6 1 小林製薬工業株式会社 東京都世田谷区代田 6 丁目 6 番 2 5 号
(22) 出願日	平成 1 0 年 (1 9 9 8) 5 月 1 4 日	(72) 発明者	鈴木 小津江 神奈川県横浜市瀬谷区相沢二丁目 5 番地 6 折戸方
		(72) 発明者	金丸 賢一 神奈川県高座郡寒川町一之宮四丁目 1 5 番 2 9 号
		(72) 発明者	三武 清 神奈川県秦野市元町 6 番 2 1 号
		(72) 発明者	高橋 勇 神奈川県厚木市森の里三丁目 3 番 1 1 号

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 易嚥下性抗悪性腫瘍製剤

(57) 【要約】

【課題】 抗悪性腫瘍製剤を長期服用し、口内炎等の副作用により嚥下障害、嚥下困難を生じてしまった患者又は高齢化に伴い器官機能低下により嚥下困難となってしまった患者にテガフル及びウラシルを配合した抗悪性腫瘍製剤として咽ごしの良い服用し易いゼリー状の製剤を提供する。

【解決手段】 テガフル及びウラシルにゲル化剤を加えることにより得られるゼリー状の易嚥下性抗悪性腫瘍製剤及びこのゼリーを適当な容器又は注射器型の容器に入れ、凍結乾燥することで得られる、服用時に水でゼリー状に戻すことが可能な保存安定性の高い易嚥下性凍結乾燥抗悪性腫瘍製剤。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 テガフル、ウラシル及びゲル化剤を配合したゼリー状の易嚥下性抗悪性腫瘍製剤。

【請求項 2】 テガフルとウラシルの構成比がモル比で 1 : 4 である請求項 1 記載のゼリー状の易嚥下性抗悪性腫瘍製剤。

【請求項 3】 ゲル化剤として多糖類又はペプチド類を 0.05 ~ 5 重量% 含有する請求項 1 又は 2 記載のゼリー状の易嚥下性抗悪性腫瘍製剤。

【請求項 4】 請求項 1、2 又は 3 記載のゼリー状の易嚥下性抗悪性腫瘍製剤を適当な容器に充てんした後凍結乾燥することにより、テガフルの保存安定性を高め服用時に水を加えることによってゼリー状に戻すことが可能な易嚥下性抗悪性凍結乾燥腫瘍製剤。

【請求項 5】 請求項 4 に記載の容器として胸部とピストン部からなる注射器型の押し出し可能な使い捨て容器を用いることで、患者の服用時又は介護者の患者への投薬時の手間を軽減し、服用時に患者及び介護者の薬物への接触を無くした易嚥下性抗悪性腫瘍凍結乾燥製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は経口の抗悪性腫瘍剤の新規剤型に関するものである。詳しくは種々の癌の自他覚的症狀の寛解に用いられてきたテガフルとウラシルの構成比がモル比で 1 : 4 である配合製剤（以下本配合剤という）の副作用として生じる口腔内障害（口内炎、食道粘膜炎症等）による嚥下障害患者又は高齢化により器官機能低下のため嚥下困難をひきおこした患者において既存の剤型であるカプセル及び顆粒が飲みにくい製剤となっているのに対し、テガフル及びウラシルにゲル化剤を含有させることによりゼリー状とした服用し易い新規剤型に関するものである。

【0002】

【従来の技術】 嚥下障害又は嚥下困難等の症状に対しての経口製剤の形状に関する研究は一部の機関で進められている。嚥下障害をひきおこしている高齢者の対策について、厚生省の高齢者社会に備えた「厚生省厚生科学研究シルバーサイエンス研究」（1988）が実施された。一般に高齢者は老化現象により各器官機能低下を生じ、その中で嚥下障害又は嚥下困難等の症状は食事や投薬治療及び機能回復の上で大きな障害となっている。

【0003】 現在の国内の経口製剤のほとんどは、液剤、カプセル剤、顆粒剤、丸剤、散剤、錠剤及びシロップ剤で日本薬局方にその剤型の定義が記載されており、これらは嚥下障害患者にとって服用し易い剤型とは言い難い。すなわち、水と共にそれらの製剤を飲むとむせてしまったり、散剤や顆粒剤が口の中に残ってしまったり、錠剤や丸剤の大きさによっては咽に詰まることがあり、服用が困難とされている。

【0004】 このような状況において嚥下困難患者が容

易に服用できる剤型として要望の高いものはゼリー、ヨーグルト及びプリンなどの半固形状のものや固形状のドロップ、キャンディー、ウエハース、ビスケット及びチューイングガムであった。また、味の希望は大半が無味又は甘味であった。

【0005】 更に剤型と合わせ製剤の包装について高齢者が薬を取り出す際の複雑さも問題とされ、扱い易さや誤飲防止等の要望が挙げられた。

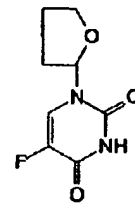
【0006】 現在、嚥下困難患者を対象とした経口製剤の検討は上記のことを鑑みて一部の医療現場において院内製剤の調製時に患者の状態に合わせ高粘度の液剤やゼリー製剤の用時調製が行われている。しかし、これら製剤は形状の維持及び含量維持の安定性の面から短期の使用期限に限られている。

【0007】 また、包装形態の面では、薬剤を外袋から簡単に取り出せること、容器から直接服用できること、誤飲せずに確実に服用できること、更に廃棄性が良いことが求められている点である。

【0008】 本発明で取り上げる薬物は抗悪性腫瘍剤で、すなわちテガフル（5-フルオロ-1-(2-テトラヒドロフリル)-2,4(1H,3H)-ピリミジンジオン）とウラシル（2,4(1H,3H)-ピリミジンジオン）の配合剤である。テガフルは1966年に Hiller, S. A. 等により合成された抗悪性腫瘍剤であり、生体内において徐々に 5-fluorouracil (5-FU) に変換され作用を発揮する薬物（化1）で、ウラシルは核酸構成成分であるピリミジン塩基の1つで、単独では薬効を示さない物質（化2）である。

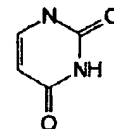
【0009】

【化1】



【0010】

【化2】



【0011】 テガフルの合成より先に1960年代には、フッ化ピリミジンとピリミジンの併用による抗腫瘍効果の増強に関して研究が進められたが、抗腫瘍効果が強くなると共に毒性も増強することが判明した。1978年に藤井等はフッ化ピリミジンとピリミジンの作用に関する実験から、テガフルとウラシルのモル比 1 : 4

の配合により毒性作用を強めずに抗腫瘍作用が最も増強することを見出した。現在臨床で広く使用されている本配合剤で 1 9 8 3 年にカプセル剤（硬カプセル）が、1 9 9 2 年に顆粒剤が承認されている。

【0 0 1 2】本配合剤の投与を受ける患者においては病状の進行に伴い諸機能の低下や薬剤による口内炎、食道粘膜炎症などの副作用が生じ、嚥下障害、嚥下困難となる可能性がある。患者にとって本配合剤のカプセル剤及び顆粒剤の服用はかなり苦痛を伴うこととなる。また、寝たきり患者で介護人を必要とする場合、本配合剤を服用させる時には介護人にはかなり手間がかかることになる。しかし、現在、当薬剤の服用感を高め、コンプライアンス向上を計った製剤開発は進められてはいない状況である。

【0 0 1 3】

【発明が解決しようとする課題】本発明は上記のような問題点が提起されている現状において、抗悪性腫瘍製剤を服用し嚥下障害、嚥下困難を生じてしまった患者又は高齢化に伴い器官機能低下による嚥下困難を生じた患者に対しテガフル及びウラシルを配合した抗悪性腫瘍製剤を咽ごしの良い服用し易いゼリー状の製剤として提供するものである。

【0 0 1 4】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、テガフル及びウラシルを配合したゼリー製剤について種々の処方及び製造方法を検討し、最も咽ごしが良く服用し易いと考えられるゼリー状製剤を完成させることができた。

【0 0 1 5】しかし、主成分であるテガフルはゼリー中の水分により加水分解を受け、保存により含量低下を起し、院内製剤等での用時調製による使用には耐えうるが、医薬品として通常の流通保存下には耐えられない。そこで当該製剤を凍結乾燥することにより安定性を確保し、更に服用する際に水を含ませることにより、凍結乾燥前と変わらないゼリー状製剤を完成することができた。

【0 0 1 6】また当製剤に使用する容器は、ゼリー状であることによる易嚥下性の特徴を高めるため、一定量を確実に服用させるため、服用させる介護人の手間の軽減や薬物への接触回避のため、更には廃棄性を考慮し、適当な使い捨て容器あるいは胴部とピストン部からなる注射器型の押し出し可能な使い捨て容器とすることを勘案したものである。

【0 0 1 7】本発明の易嚥下性抗悪性腫瘍製剤は服用の際に水を含ませゼリー状の形態とすることが特筆する点であり、ゼリー状となった易嚥下性抗悪性腫瘍製剤中の主剤の存在は分散、懸濁、溶解した状態となっている。

【0 0 1 8】主剤の含量に関してはテガフル及びウラシルの合計濃度が製剤全体の 3 . 2 4 ~ 6 . 4 8 重量%であり、更にテガフルとウラシルの比率は 1 : 4 のモ

ル比である。抗悪性腫瘍製剤をゼリー状とするためにその基剤にゲル化剤を用いることができる。それは、例えばアルギン酸又はその塩、カラギーナン、ペクチン、カードラン、キサンタンガム、ゼラチン、ローカストビーンガム、グアーガム、デンプンでありこれらの 1 種又は 2 種以上を組み合わせる用いることができる。本発明の易嚥下性抗悪性腫瘍製剤にはアルギン酸ナトリウム、カラギーナン、キサンタンガム、ペクチン、ローカストビーンガム等を組み合わせることが好ましい。

【0 0 1 9】上記アルギン酸ナトリウムはその構成が D - マンヌロン酸 (M) と L - グルロン酸 (G) の 2 種のウロン酸から構成される直鎖状多糖類のナトリウム塩で、M と G の比率からその固有の粘性特性を得ることができる。本発明で好ましいのは、M の比率の比較的高いアルギン酸ナトリウムである。上記カラギーナンは、カッパ (κ) 、イオタ (ι) 、ラムダ (λ) のタイプがあり本発明で好ましいのは κ カラギーナンである。

【0 0 2 0】ここで、本発明の易嚥下性抗悪性腫瘍製剤における上記ゲル化剤の含有量は製剤全量に対して 0 . 0 5 ~ 5 重量%であることが好ましく、より好ましくは 0 . 1 ~ 3 . 5 重量%である。

【0 0 2 1】また、本発明の易嚥下性抗悪性腫瘍製剤のゲル化剤成分以外に矯味剤、香料等を加えることができる。これは、通常食品に用いられているものである。更に、保存剤を加えることにより本発明の保存安定性を高めることができる。

【0 0 2 2】例えば保存剤として、安息香酸ナトリウム、ソルビン酸カリウム、パラヒドロキシ安息香酸メチル及びパラヒドロキシ安息香酸プロピル等を用いることができる。

【0 0 2 3】本発明の易嚥下性抗悪性腫瘍製剤は上記基剤各成分を配合する他に主剤の安定性及び製剤中の均一性を高めるために分散剤、界面活性剤、溶解補助剤等の医薬品添加物を加えることが可能である。

【0 0 2 4】本発明の易嚥下性抗悪性腫瘍製剤は、以下の方法によって調製することができる。主剤と分散剤を少量の水を加え良く混和させた後、攪拌機で均一に分散させる。別の適当な容器に温水をとり、これにゲル化剤、矯味剤、保存剤等の添加剤を加え必要ならば加熱しながら強く攪拌し溶解させる。この液をゼリー化しない程度の温度に冷却し、主剤分散液を加え十分混ぜ合わせ均一な液とした後、全量の水で 1 0 0 重量%とし、更に良く混ぜ合わせる。

【0 0 2 5】次に、易嚥下性抗悪性腫瘍製剤の調製液を一回の投与量毎に適当な容器あるいは、押し出し可能な図 1 のような注射器型の容器中に分注し、冷却固化後ゼリー化させ、これを凍結乾燥することにより、服用の際に一回の使い切り容器入りの製剤包装とする。

【0 0 2 6】本発明の易嚥下性抗悪性腫瘍製剤を充てんする図 1 の容器は、合成樹脂製のもので、胴部は内径 1

5.00~25.00mmの円筒状をしておりその両端は開放している形状である。その開放している片端は内部の医薬組成物が押し出される口部で細く内径1.50~4.50mmとし、反対側の片端は胴部の内部にピストン状の押し出し用樹脂を挿入できる形状をしていることが好ましい。容器胴部内部の容積は凍結乾燥した医薬組成物に口部より少量の水分を含ませられるように14.00~25.00mlとするのが良く、これは、口部より必要量の水を吸い上げるのに十分な容積である。

【0027】上記容器中の抗悪性腫瘍製剤の凍結乾燥物は服用時に水を口部より一定量吸い上げ内部を湿潤させゼリー状とし、服用し易い形態を形成することが可能となる。すなわち、ゼリー状の抗悪性腫瘍製剤は容器口部より押し出され適当な大きさに粉砕された状態で患者の口中に直接入れられ、この時に本易嚥下性抗悪性腫瘍製剤に手指の皮膚等が直接触れることなく操作できるため、接触皮膚炎等の危険を回避することができ、その上使用後のこの容器は容易に廃棄することができるものである。

【0028】本発明の易嚥下性抗悪性腫瘍製剤は長期保存においてその性状、外観、主剤の含量、溶出性等に変

(実施例1)

(1) 処方(300g中)

A液(主剤分散液)

成 分	配合量
テガフル	3 g
ウラシル	6.72 g
白糖	18 g
精製水	適量

B液(基剤溶液)

寒天	1.5 g
ソルビン酸カリウム	0.3 g
精製水	適量

【0032】(2) 調製法

上記A液成分を秤取し、よく混和して主剤分散液とした(A液)。別にB液成分を秤取し、加温した精製水に混和し、加温溶解(約90℃)させ基剤溶液とした(B液)。A液とB液を合わせよく混和し、全量を精製水で

(実施例2)

(1) 処方(300g中)

C液(基剤溶液)

成 分	配合量
ジェランガム	0.6 g
乳酸カルシウム	0.21 g
ソルビン酸カリウム	0.3 g
精製水	適量

【0034】(2) 調製法

上記実施例1のA液成分を秤取し、よく混和して主剤分散液とした(A液)。別にC液成分を秤取し、加温した精製水に混和し、加温溶解(約90℃)させ基剤溶液とした(C液)。A液とC液を合わせよく混和し、全量を

(実施例3)

化はなくその流通において品質の保証が確保できるものである。特に、凍結乾燥により水分を含まないので水による分解・溶解等の恐れがなく医薬品としての安定性に優れている。

【0029】本発明における易嚥下性抗悪性腫瘍製剤は適当な使い捨て容器、あるいは図1の容器中に充てんした抗悪性腫瘍製剤の凍結乾燥物であり、服用時に水分を含ませることにより嚥下障害及び嚥下困難の患者が飲み込み易いゼリーの形態となり、特に別に水と共に飲まなくても服用できるものである。容器中のゼリー状となった抗悪性腫瘍製剤はこの容器より押し出す行為により適当な大きさに粉砕され咽ごし良く一回分を確実に服用できることで、操作性服用性安全性確実性の面で有用性の高いものといえる。

【0030】

【発明の実施の形態】実施例により詳細に説明する。なお、テガフル、ウラシル含有易嚥下性抗悪性腫瘍製剤は各実施例に記載された処方に限定されるものではない。

【0031】

300gとした。次にこの液を適当な容器に10gずつ分注し、冷却してゼリー化させた。また、この液を図1の容器に10gずつ分注し、ゼリー化させた後凍結乾燥を行った。

【0033】

精製水で300gとした。次にこの液を適当な容器に10gずつ分注し、冷却してゼリー化させた。また、この液を図1の容器に10gずつ分注し、ゼリー化させた後凍結乾燥を行った。

【0035】

(1) 処方 (3 0 0 g 中)

D 液 (基剤溶液)

成 分	配合量
カラギーナン	2 . 4 g
ソルビン酸カリウム	0 . 3 g
精製水	適量

【 0 0 3 6 】 (2) 調製法

上記実施例 1 の A 液成分を秤取し、よく混和して主剤分散液とした (A 液) 。別に D 液成分を秤取し、加温した精製水に混和し、加温溶解 (約 9 0 ℃) させ基剤溶液とした (D 液) 。 A 液と D 液を合わせよく混和し、全量を 10

精製水で 3 0 0 g とした。次にこの液を適当な容器に 1 0 g ずつ分注し、冷却してゼリー化させた。また、この液を図 1 の容器に 1 0 g ずつ分注し、ゼリー化させた後凍結乾燥を行った。

【 0 0 3 7 】

(実施例 4)

(1) 処方 (3 0 0 g 中)

E 液 (基剤溶液)

成 分	配合量
カラギーナン	1 . 2 g
グアーガム	0 . 3 g
乳酸カルシウム	0 . 1 5 g
ソルビン酸カリウム	0 . 3 g
精製水	適量

【 0 0 3 8 】 (2) 調製法

上記実施例 1 の A 液成分を秤取し、よく混和して主剤分散液とした (A 液) 。別に E 液成分を秤取し、加温した精製水に混和し、加温溶解 (約 9 0 ℃) させ基剤溶液とした (E 液) 。 A 液と E 液を合わせよく混和し、全量を

20 精製水で 3 0 0 g とした。次にこの液を適当な容器に 1 0 g ずつ分注し、冷却してゼリー化させた。また、この液を図 1 の容器に 1 0 g ずつ分注し、ゼリー化させた後凍結乾燥を行った。

【 0 0 3 9 】

(実施例 5)

(1) 処方 (3 0 0 g 中)

F 液 (基剤溶液)

成 分	配合量
キサンタンガム	0 . 3 g
グアーガム	0 . 3 g
ソルビン酸カリウム	0 . 3 g
精製水	適量

【 0 0 4 0 】 (2) 調製法

上記実施例 1 の A 液成分を秤取し、よく混和して主剤分散液とした (A 液) 。別に F 液成分を秤取し、加温した精製水に混和し、加温溶解 (約 9 0 ℃) させ基剤溶液とした (F 液) 。 A 液と F 液を合わせよく混和し、全量を

精製水で 3 0 0 g とした。次にこの液を適当な容器に 1 0 g ずつ分注し、冷却してゼリー化させた。また、この液を図 1 の容器に 1 0 g ずつ分注し、ゼリー化させた後凍結乾燥を行った。

【 0 0 4 1 】

(実施例 6)

(1) 処方 (3 0 0 g 中)

G 液 (基剤溶液)

成 分	配合量
キサンタンガム	0 . 4 5 g
ローカストビーンガム	0 . 0 9 g
ソルビン酸カリウム	0 . 3 g
精製水	適量

【 0 0 4 2 】 (2) 調製法

上記実施例 1 の A 液成分を秤取し、よく混和して主剤分散液とした (A 液) 。別に G 液成分を秤取し、加温した精製水に混和し、加温溶解 (約 9 0 ℃) させ基剤溶液とした (G 液) 。 A 液と G 液を合わせよく混和し、全量を

精製水で 3 0 0 g とした。次にこの液を適当な容器に 1 0 g ずつ分注し、冷却してゼリー化させた。また、この液を図 1 の容器に 1 0 g ずつ分注し、ゼリー化させた後凍結乾燥を行った。

【 0 0 4 3 】

(実施例 7)

(1) 処方 (3 0 0 g 中)

H 液 (基剤溶液)

成 分	配合量
-----	-----

キサンタンガム	0.3 g
アルギン酸ナトリウム	1.5 g
ローカストビーンガム	0.09 g
ソルビン酸カリウム	0.3 g
乳酸カルシウム	0.15 g
精製水	適量

【0044】(2) 調製法

上記実施例1のA液成分を秤取し、よく混和して主剤分散液とした(A液)。別にH液成分を秤取し、加温した精製水に混和し、加温溶解(約90℃)させ基剤溶液とした(H液)。A液とH液を合わせよく混和し、全量を

(実施例8)

(1) 処方(300g中)

I 液(基剤溶液)

成 分	配合量
ゼラチン	9 g
ソルビン酸カリウム	0.3 g
精製水	適量

【0046】(2) 調製法

上記実施例1のA液成分を秤取し、よく混和して主剤分散液とした(A液)。別にI液成分を秤取し、加温した精製水に混和し、加温溶解(約90℃)させ基剤溶液とした(I液)。A液とI液を合わせよく混和し、全量を精製水で300gとした。次にこの液を適当な容器に10gずつ分注し、冷却してゼリー化させた。また、この液を図1の容器に10gずつ分注し、ゼリー化させた後凍結乾燥を行った。

【0047】上記実施例に従って調製した製剤を下記の点について評価を行い、有用性を確認した。

(1) 製剤の服用感

上記実施例3、5及び6について主剤を除いたゼリー製

精製水で300gとした。次にこの液を適当な容器に10gずつ分注し、冷却してゼリー化させた。また、この液を図1の容器に10gずつ分注し、ゼリー化させた後凍結乾燥を行った。

【0045】

剤調製を行い、飲み易さの試験を行った。被験者10人は各ゼリー製剤に水を含ませ直接口に入れて飲み込む際の飲み込み易さ(咽ごしの状態)について下記評価基準により感応評価を行った。

評価基準

◎：大変に飲み込み易い

○：飲み易い

△：やや飲み易い

▽：やや飲み難い

×：飲み難い

結果を表1に示した。

【0048】

【表1】

被験者	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
実施例3	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
実施例5	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
実施例6	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎

【0049】以上の結果より本発明の医薬組成物は、口中に入り、特に苦もなく飲み込めることが確認された。

【0050】(2) 服用時の操作性の試験

上記実施例3、5及び6について主剤を除いたゼリー製剤を調製し、図1の容器に入れ、凍結乾燥した製剤について、容器のピストンを引き上げるにより水を吸い込み、ゼリーに戻し、押し出すことで自らの口中に確実に注入することが操作性の面でどのような評価を受けるかを被験者10人について各5本ずつを用いて下記の評価基準に従い試験を行った。

評価基準

◎：大変に操作性が良い

○：操作性が良い

△：やや操作性が良い

▽：やや操作性が悪い

×：操作性が悪い

結果を表2に示した。

【0051】

【表2】

被験者	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
実施例 3	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
実施例 5	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
実施例 6	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎

【0052】以上の結果より、本発明の製剤服用時の操作性は優れ、臨床現場においても問題となるような煩雑性はないものと考えられ、また介護人による患者への投与操作も簡便であると考えられ、しかも一連の操作を製剤自体には直接手指に触れることなく安全に行うことが可能であり、廃棄についても簡便であった。

【0053】(3) 含量安定性

上記実施例 6 及び 7 についてのゼリー製剤を調製し、図 1 の容器に入れ、凍結乾燥した製剤について各々をアルミラミネート袋に密閉包装し、40℃の温度下に2箇月間保存後、主剤の含量変化に関し評価を行った。結果を表 3 に示した。

【0054】

【表 3】

	保存期間	開始時 [残存率(%)]	2 箇月 後 [残存率(%)]
実施例 6	テガフル ウラシル	100.00	97.57
		100.00	100.87
実施例 7	テガフル ウラシル	100.00	97.57
		100.00	99.85

【0055】以上の結果より40℃2箇月間の保存条件で含量の低下はほとんど見られず、主剤の安定性が保たれていることが分かった。

【0056】(4) 溶出試験

上記実施例 6 についてのゼリー製剤を調製し、図 1 の容器に入れ、凍結乾燥した製剤について各々をアルミラミネート袋に密閉包装し、40℃の温度下に2箇月間保存後、溶出試験に関し評価を行った。溶出試験液は pH 1.2 及び pH 6.8 における評価を行った。結果を図 2 及び図 3 に示した。

【0057】上記結果より40℃2箇月間の保存条件で溶出の変化はほとんど見られず、製剤自体の安定性も保たれていることが分かった。

【0058】

【発明の効果】以上説明したように、本発明は抗悪性腫

瘍製剤を服用し嚥下障害、嚥下困難を生じてしまった患者又は、高齢化に伴い機能低下により嚥下困難を生じてしまった患者に対し、テガフル及びウラシルを配合した抗悪性腫瘍製剤にゲル化剤を加えることにより、咽ごしの良い、服用し易いゼリー状の製剤として提供することが可能となり、またこのゼリー状の製剤を適当な容器あるいは注射器型の容器に入れ、凍結乾燥することにより保存安定性、服用時の簡便性及び廃棄性を持たせることが可能となった。

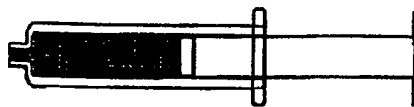
【図面の簡単な説明】

【図 1】易嚥下性抗悪性腫瘍製剤を充てんする容器（断面図）である。

【図 2】溶出試験（pH 1.2）の結果である。

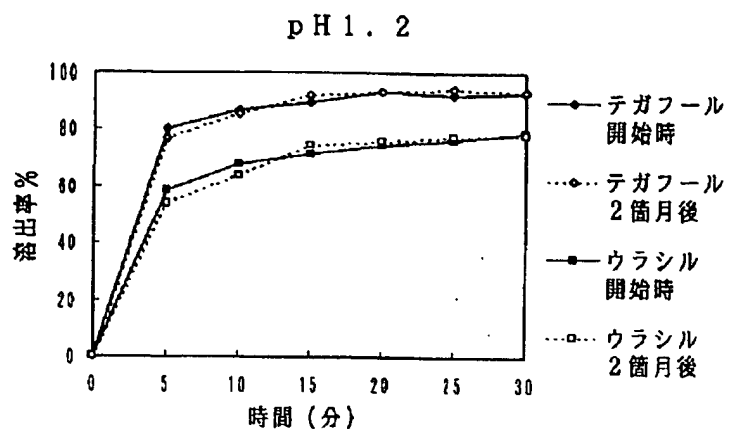
【図 3】溶出試験（pH 6.8）の結果である。

【図 1】

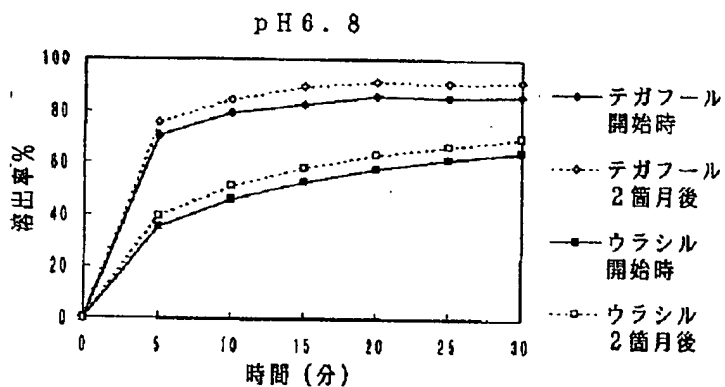


容器

【図 2】



【図 3】



フロントページの続き

(72) 発明者 山我 洋

東京都武蔵村山市本町二丁目 1 1 番 9 号

有限会社ナックコーポレーション内

THIS PAGE BLANK (USPTO)